

EP 03/5550



Rec'd PCT/PTO 02 DEC 2004
PCT/03/05550

EPO - Munich
83

03. Sep. 2003

12

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

REC'D 28 SEP 2004
WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**
N. **MI2002 A 001204**

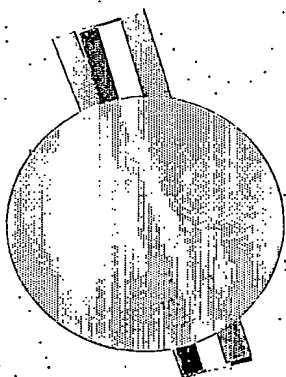


*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

20 GIU. 2003

Roma, li



IL DIRIGENTE

Roberto Galloppa

Dr. Paolo Galloppa

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ABIOGEN PHARMA S.p.A. N. 15
 Residenza Ospedaletto (Pisa) codice 01466740501

2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.

via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario _____

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/scd) A61K gruppo/sottogruppo 31/09

"Composizioni contenenti dolicolo per uso dermatologico e cosmetico"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

1) Bergamini Ettore 3) Lenci Francesco

2) Gori Zina 4) Sgarbossa Antonella

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito allegato S/R

1) _____

2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. Doc. 1) 2 PROV n. pag. 10 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)....

Doc. 2) 0 PROV n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).....

Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale.....

Doc. 4) 0 RIS designazione inventore.....

Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano.....

Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione.....

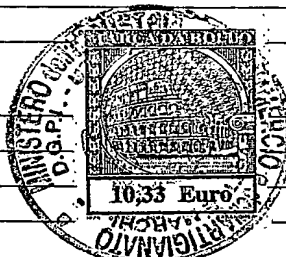
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro Centosessantadue/69#

COMPILATO IL 04/06/2002 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Bianchetti Giuseppe obbligatorio

CONTINUA SI/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI



CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MI2002A 001204 codice 15

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA _____ Reg. A.

L'anno DUEMILADUE, il giorno QUATTRO, del mese di GIUGNO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata da _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE _____

IL DEPOSITANTE _____

L'UFFICIALE ROGANTE G. SURACI



NLG.

[illegible]

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

[illegible]

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione**tipo di priorità****numero di domanda****data di deposito**

**allegato
S/R**

[illegible]

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

Number of Trials \ Number of Subjects	1	2	3	4
1	0.10	0.15	0.20	0.25
2	0.15	0.20	0.25	0.30
3	0.20	0.25	0.30	0.35
4	0.25	0.30	0.35	0.40
5	0.30	0.35	0.40	0.45
6	0.35	0.40	0.45	0.50

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

~~Bianchetti Giuseppe~~

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRELIMINARE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A 001204

REG. A

DATA DI DEPOSITO

04 06 2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

D. TITOLO

"Composizioni contenenti dolicolo per uso dermatologico e cosmetico"

L. RIASSUNTO

Si descrivono composizioni cosmetiche e dermatologiche contenenti dolicolo attive contro l'azione lesiva della luce e dei radicali liberi e contro l'invecchiamento della pelle.



M. DISEGNO

6715 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

MV/mc "COMPOSIZIONI CONTENENTI DOLICOLO PER USO
DERMATOLOGICO E COSMETICO"

a nome : ABIOGEN PHARMA S.p.A.

con sede in : Ospedaletto (Pisa)



* * *

La presente invenzione si riferisce a composizioni cosmetiche e dermatologiche contenenti dolicolo, in particolare a composizioni per la prevenzione dell'azione lesiva della luce, dei radicali liberi e dell'ossigeno, e dell'invecchiamento della pelle, utili anche per la regolarizzazione della pigmentazione cutanea e della secrezione del sebo. Tale attività si esplica attraverso il potenziamento di difese naturali della cute.

INTRODUZIONE

La pelle è costituita da un insieme di cellule il cui stato si riflette sull'aspetto esteriore dell'epidermide. Essa è continuamente esposta agli effetti lesivi di sostanze reattive (radicali liberi) endogene (prodotti del metabolismo delle cellule della cute) e provenienti dal mondo esterno (alte concentrazioni di ossigeno; generatori di radicali presenti nell'ambiente, incluso il fumo; luce solare ecc.) responsabili di manifestazioni lesive, sia acute che croniche ed in particolare rispettivamente dell'invecchiamento intrinseco ed estrinseco della cute. Il processo di invecchiamento della pelle deriva da una diminuzione delle funzioni del derma e dell'epidermide, in particolare la nutrizione, la respirazione, l'idratazione, la rigenerazione e la protezione dei tessuti cutanei. L'invecchiamento della pelle è un fenomeno naturale le cui cause sono variabili e più o meno rapide da individuo a individuo, dipendenti anche dalle difese della cute e dalla funzione delle ghiandole

annesse, in particolare delle ghiandole sebacee, che riversano materiali protettivi sulla superficie cutanea. Il rallentamento della funzione di alcune cellule, il cui ruolo è molto importante nel mantenimento dell'integrità della struttura dell'epidermide, comincia generalmente a manifestarsi verso i trent'anni, ma è comunque dovuto a vari fattori, quali il patrimonio genetico, lo stato generale di salute, lo stile di vita e l'ambiente (A. Chuttani e B.A. Gilchrest in E. Masoro (ed) Handbook of Physiology Section 11: Aging. 1995, pp. 309-324).

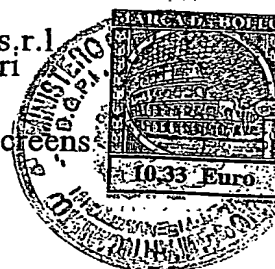
Particolare preoccupazione desta il cambiamento della composizione dello spettro della luce solare che giunge sulla superficie terrestre, conseguente alla riduzione dello spessore dello strato di ozono. Tale fenomeno si traduce in un aumento dell'incidenza delle radiazioni ultraviolette che giungono sulla superficie terrestre, sia UVA (320-400 nm) che UVB (290-320 nm) che UVC (200-290 nm), che un tempo costituivano il 3-5% della energia della radiazione solare, e che ora stanno aumentando tanto da avere già prodotto un significativo aumento della frequenza dei tumori maligni della cute. L'azione cancerogena è in gran parte attribuibile agli UVB, che agiscono da cancerogeni completi, dotati cioè di azione sia iniziante che promuovente. Le neoplasie indotte da UV includono i carcinomi, sia basocellulari che spinocellulari, e probabilmente anche i ben più temibili melanomi. Particolarmente pericolosa per la comparsa dei melanomi sarebbe soprattutto l'iperesposizione al sole nei primi anni di vita.

Per prevenire le alterazioni causate dall'iperesposizione alle radiazioni UV (riduzione delle difese immunitarie della cute, alterazioni della pigmentazione cutanea, invecchiamento precoce, alterazione dei capillari del derma) è raccomandata sempre più spesso, in particolare ai bambini e alle donne, l'adozione di misure di fotoprotezione, anche mediante l'applicazione, sulle

superfici esposte, di filtri solari, cioè di sostanze capaci di assorbire o bloccare le radiazioni UVA e UVB in misura variabile. I filtri solari possono essere di due tipi principali: chimici e fisici. I filtri solari chimici sono cromofori capaci di assorbire energia nelle regioni degli UVB e UVA, riducendo così il numero dei fotoni che penetrano nella cute. Le categorie principali di filtri solari chimici oggi in uso sono l'acido para-amminobenzoico e i suoi esteri; i benzofenoni, gli antranilati, i cinnamati e i salicilati. I filtri solari fisici sono miscele opache alla luce, a base di ossido di zinco, talco, ossido di titanio, dotate di buon potere riflettente. Oltre che dalle caratteristiche di assorbimento luminoso o di riflessione del prodotto, l'efficacia dei filtri solari dipende da diversi fattori, tra cui la quantità di prodotto volontariamente applicata (il più importante) e le modalità di distribuzione (Diffey BL., *Sunscreens and UVA protection: a major issue of minor importance* Photochem Photobiol 2001 Jul; 74(1):61-3).

Tutti i filtri solari oggi noti posseggono inconvenienti che possono rendere nocivo il loro uso, specie se prolungato nel tempo. Un inconveniente è costituito dall'assorbimento diacutaneo dei principi contenuti nella preparazione: le conseguenze nocive possono esercitarsi sia a livello della cute stessa, che a livello sistemico.

Studi recenti sollevano nuove preoccupazioni anche in relazione alle conseguenze della crescente dispersione nell'ambiente di molti dei filtri UV di sintesi e non facilmente biodegradabili. Tra questi, alcuni di largo impiego (benzofenone-3 (Bp-3), omosalato (HMS), 4-metil-benziliden canfora (4-MBC), ottil-metossicinnamato (OMC), e ottil-dimetil-PABA (OD-PABA) possiedono effetti estrogeni pericolosi anche per la capacità di bioaccumulazione nelle più diverse specie viventi (Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V,



Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens
Environ Health Perspect 2001 Mar; 109(3):239-44).

Tutti questi inconvenienti possono essere superati impiegando anti-ossidanti naturali. Se somministrati per via orale, essi raggiungono la cute attraverso il circolo sanguigno, e possono raggiungere anche la superficie dell'epidermide se vengono escreti con il sebo. Il sebo riversa continuamente sulla superficie cutanea sostanze anti-ossidanti, quali la vitamina E. Applicazioni di vitamina E sulla superficie cutanea hanno un significativo effetto di fotoprotezione, che però è di breve durata, perché l'alfa-tocoferolo è rapidamente consumato per foto-ossidazione e polimerizzazione (Krol ES, Kramer-Stickland KA, Liebler DC. Photoprotective actions of topically applied vitamin E. Drug Metab Rev 2000 Aug-Nov; 32(3-4):413-20). Altre sostanze antiossidanti naturali oggi in studio sono i caroteni e gli acidi grassi poliinsaturi (Glaser DA, Rogers C. Topical and systemic therapies for the aging face. Facial Plast Surg Clin North Am 2001 May; 9(2):189-96). Si sono dimostrate efficaci anche l'ingestione di infusi di tè verde e ancor più l'applicazione locale di estratti che contengono le componenti polifenoliche (-)-epigallocatechina-3-gallato (EGCG) e (-)-epicatechina-3-gallato (ECG) (Ahmad N, Mukhtar H. Cutaneous photochemoprotection by green tea: a brief review. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001 Mar-Apr; 14(2):69-76; Elmetts CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. J Am Acad Dermatol 2001 Mar; 44(3):425-32).

USA 6,261,575 descrive delle preparazioni dermatologiche che contengono steroli e loro precursori biochimici in combinazione con ubiquinoni e/o plastochinoni; a tali formulazioni possono essere

eventualmente aggiunte diverse sostanze, ad esempio sostanze del metabolismo energetico cellulare aerobio, fra le quali sorprendentemente è incluso il dolicolo, prodotto della via metabolica del mevalonato e presente in elevate concentrazioni nel sebo umano (0,2 mg/g di peso fresco).

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che il dolicolo in quanto tale è dotato di proprietà antiossidanti e può essere utilizzato come filtro solare nella prevenzione del danno acuto o cronico provocato dall'esposizione alla luce solare.

Oggetto della presente invenzione sono composizioni cosmetiche e dermatologiche contenenti dolicolo per la prevenzione del danno cutaneo acuto o cronico indotto dall'esposizione alla luce solare. Il dolicolo è contenuto a concentrazione compresa tra lo 0.001 ed il 7% in peso, preferibilmente fra lo 0.02 ed il 5% in peso ed è eventualmente associato ad altri principi attivi vitaminici liposolubili ad azione antiradicalica, come la vitamina E e la vitamina F, che lo stabilizzano e ne prolungano nel tempo gli effetti, e/o poliprenoidi vegetali da cui il dolicolo può essere sintetizzato.

Le composizioni dell'invenzione sono preparate secondo le tecniche e con gli eccipienti noti in dermatologia e cosmesi, ad esempio quelli descritti in Remington's Pharmaceutical Handbook, XVII ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A. e potranno essere in forma di creme, lozioni, latti, unguenti, oli, fiale, stick e spray, con l'unica limitazione dipendente dalle caratteristiche di solubilità del dolicolo. Per la realizzazione degli spray il propellente preferito è l'anidride carbonica.

Particolarmente preferite sono inoltre le composizioni dermatologiche e cosmetiche in paraffina e oli, che sono ben tollerate e non provocano irritazioni dovute al principio attivo o a sue interazioni con il veicolo, anche

alle concentrazioni di dolicolo più elevate.

La presente invenzione verrà di seguito illustrata mediante i seguenti esempi.

Esempi

Negli esempi 1-5 le quantità sono date in grammi.

Esempio 1 – Crema

Dehymuls F®	9
Oleil eructato	6
Decil oleato	6
Isoottil stearato	5
Vaselina bianca	10
Dolicolo	0,2
Glicerina	3
Magnesio solfato	0,3
Acqua	60,5
	<hr/>
	100

Esempio 2 – Crema

Dehymuls K®	8
Trigliceridi dell'acido caprilico e dell'acido laurico	4
Decil oleato	6
Olio vegetale	6
Vaselina bianca	9
Olio di paraffina	6
Dolicolo	0,5
Glicerina	3
Vitamina E	0,5
Vitamina F	0,5
Magnesio solfato	0,3
Acqua	56,2
	<hr/>
	100

Esempio 3 – Crema

Gliceril monostearato	16
Alcol cetilico	1
Olio minerale	10
Olio di sesamo	9
Glicerina	7
Vitamina E	1
Dolicolo	1
Acqua	55
	<hr/>
	100

Esempio 4 – Emulsione liquida

Cutina MD®	7
Alcol cetil stearilico	3
Cetiol SN®	11
Trigliceridi dell'acido caprilico e caprico	11
Dolicolo	0,1
Acqua	67,9
	<hr/> 100

Esempio 5 – Soluzione spray

Ottil dodecanolo	55
Olio vegetale	20
Olio di paraffina	23
Dolicolo	2
	<hr/> 100

La soluzione viene miscelata con anidride carbonica a dare una miscela 50:50.

Esempio 6 - Studio dell'attività anti UV-B

A seguito di irraggiamento, il dolicolo è in grado di subire trasformazioni nella regione spettrale più pericolosa (UVB) in funzione della dose di radiazione applicata: assorbe infatti le radiazioni UV e acquisisce istantaneamente, se irradiato con raggi UVC, capacità di assorbimento nella regione degli UVB. Il fenomeno comporta un rapidissimo aumento dell'assorbanza a 320 nm (+ 430% in un minuto; + 580% in due minuti) con aumenti più modesti dell'assorbanza a 250 nm. Il fenomeno è debolissimo in caso di irraggiamento con luce monocromatica a 310 nm ed è più intenso con irraggiamento a 280 nm, ed è massimo con irraggiamento con luce bianca, cioè con l'intero spettro di emissione della lampada allo xenon. E' stato dimostrato che per effetto del foto-irraggiamento UV in atmosfera di ossigeno le molecole del dolicolo subiscono una apparente decomposizione, che si accompagna alla scomparsa della capacità di assorbimento nell'UVC e quindi ad un consumo della sostanza. I prodotti di foto-decomposizione del dolicolo non sono ancora

stati identificati ma, per analogia con quanto è stato osservato in corso di degradazione perossidativa del dolicolo in epatociti isolati intossicati con tetracloruro di carbonio, si può ritenere che nei sistemi biologici la cascata degradativa porti alla formazione di sostanze acido-tiobarbiturico-reattive (TBARS), facilmente metabolizzabili e detossificabili dall'organismo in caso di riassorbimento. Sulla base di conoscenze teoriche rafforzate dalla dimostrazione che la degradazione del dolicolo e la formazione di TBARS negli epatociti trattati con CCl_4 è prevenuta dalla somministrazione di vitamina E, si può postulare fin d'ora l'esistenza di interessanti interazioni positive tra gli effetti foto-protettivi del dolicolo e quelli della vitamina E. La liberazione da parte del dolicolo di sostanze biologicamente attive in funzione dell'entità del foto-irraggiamento porta ad ipotizzare che esso svolga un ruolo complesso nel controllo dei meccanismi naturali di adattamento della cute e delle sue difese contro gli effetti della luce solare. Circa l'assorbimento, va ricordato che il dolicolo è un normale costituente di tutte le membrane cellulari, dove viene sintetizzato e dove permane fino alla decomposizione, senza essere riassorbito nel sangue e senza poter essere trasferito ad altri tessuti.

Prove di fotoprotezione in vivo applicando il dolicolo (circa 1 mg/cm²) hanno dimostrato che la sostanza non provoca effetti (foto)citolesivi e di (foto)sensibilizzazione.



RIVENDICAZIONI

- 1) Composizioni cosmetiche e dermatologiche contenenti dolicolo in miscela con opportuni eccipienti e/o additivi.
- 2) Composizioni secondo la rivendicazione 1) in cui il dolicolo è contenuto a concentrazione compresa tra lo 0.001 ed il 7% in peso.
- 3) Composizioni secondo la rivendicazione 1) in cui il dolicolo è contenuto a concentrazione compresa tra lo 0.002 ed il 5% in peso.
- 4) Composizioni secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui il dolicolo è associato ad altri principi attivi vitaminici liposolubili ad azione antiradicalica e/o a poliprenoidi vegetali.
- 5) Composizioni secondo la rivendicazione 4) in cui i principi attivi vitaminici liposolubili ad azione antiradicalica sono la vitamina E e la vitamina F e/o poliprenoidi vegetali.
- 6) Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 – 5 in forma di creme, lozioni, latti, unguenti, oli, fiale, stick e spray.
- 7) Composizioni secondo la rivendicazione 6 in forma di spray.
- 8) Composizioni secondo la rivendicazione 7 in cui il propellente è anidride carbonica.
- 9) Uso del dolicolo per la preparazione di composizioni cosmetiche e dermatologiche per la prevenzione del danno cutaneo acuto o cronico indotto dall'esposizione alla luce solare.

Milano, 4 giugno 2002

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti

